



TITLE:

Kaurene誘導体の化学変換とその反応機構に関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

長尾, 善光

CITATION:

長尾, 善光. Kaurene誘導体の化学変換とその反応機構に関する研究. 京都大学, 1971, 薬学博士

ISSUE DATE:

1971-11-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213792>

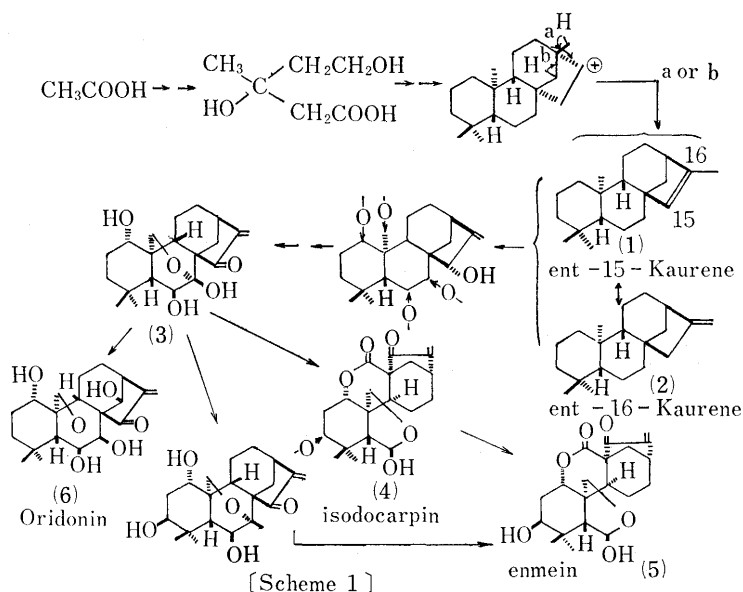
RIGHT:

氏 名	長 尾 善 光
	なが お よし みつ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 86 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 46 年 11 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Kaurene 誘導体の化学変換とその反応機構に関する研究
	(主 査)
論 文 調 査 委 員	教 授 藤 田 栄 一 教 授 上 尾 庄 次 郎 教 授 犬 伏 康 夫

論 文 内 容 の 要 旨

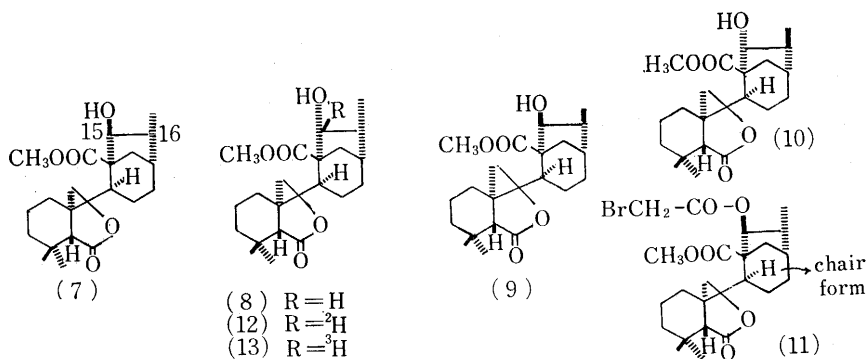
Isodon 属植物群には多数の kaurene 型, B-seco-kaurene 型 diterpenes が含まれ, それらは分子内に多数の酸素官能基を所有している。よって, その生合成過程における酸化段階は, 従来 Cross, Hanson らによって詳細に検討されている gibberellins の生合成とならびあわせて非常に興味ある問題である。

そこで著者は, Isodon 属のうち, クロバナヒキオコシ *Isodon trichocarpus kudo* の enmein (5), oridonin (6), isodocarpin (4) の生合成に着目し, まづその biogenetic pathway (Scheme 1) を想定し, 生合成研究の一端として, key precursors (1), (3), (3), (4) の合成に着手した。

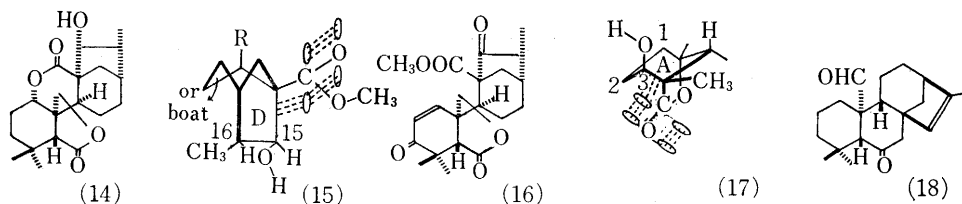


ent-15-kaurene (1), ent-16-kaurene (2) は生合成とは逆に enmein より10数工程で合成することに成功した。また、その化学変換の際、従来疑問視されていた変換中間体 alcohol (7) の立体化学を検討し、その絶対構造を C-15, C-16 に関する全異性体 (8), (9), (10) を同時に enmein より合成することによって決定した。

その結果は (7) の bromoacetate (11) の X-線解析の結果とも完全に一致した。

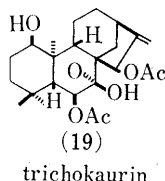


この変換の際、弱塩基によって (8) の (7) への異性化を確認し、その反応機構を同位元素 ^2H ^3H を導入した (12), (13) を用いて検討した。また同様条件下で、 δ -lactone (14) 等の異性化が起らないことも確認した。分子模型での詳細な検討の結果 (8) \rightarrow (7) を含め、その他数種の C-15-OH, C-16-OH₃ の cis-alcohol 類の trans-体への異性化には共通の立体電子的要請 (15) が関与していることが推察された。同様に ketone (16) 等の D-環の retro-Dieckmann 型開環ならびに gibberellins で数年来観察されている、C-3 axial-OH の equatorial-OH への異性化、3-ketone 体の A 環の開環も立体電子的要請 (17) により合理的に説明される。



また、(1), (2) への変換の最終段階において、keto—aldehyde (18) の永田氏変法 Wolff-Kishner 還元で、(18) の二重結合の水素添加が行なわれたが、その機構の解明を試み、(2), beyerene, cholesterol, lanosterol を使用して検討した。その結果 diimine 還元と塩酸ヒドラジンの付加につぐ diimine の脱離の2通りの反応で水素添加されることが判明した。これに関連して diphenylacetylene についての同様の反応を検討した結果、この機構は前者と、少しく異なることが明らかになった。

次に前駆体 α , β -不飽和ケトン (3), isodocarpin (4) を trichokaurin (19) より非常に短い工程 (5 工程) で変換することに成功し, ^3H label 化を容易にすることが出来た。



論文審査の結果の要旨

シソ科ヤマハッカ属植物のクロバナヒキオコシならびにヒキオコシには、主成分の B-secokaurene 型ジテルペン enmein, kaurene 型ジテルペン oridonin をはじめとして、同様の骨格を有する多数のジテルペノイドが含まれ、それらの構造が決定されてきた。いずれも ent-16-kaurene あるいは ent-15-kaurene が生合成前駆体であると考えられる。

著者は enmein から出発して生合成とは逆に ent-16-kaurene および ent-15-kaurene への化学変換を試み、成功した。

この化学変換の途中で、retro-Dieckmann 型開環反応と、retro-aldol 型の反応に関係のある興味深いアルコールの異性化反応とに遭遇し、これらの反応の遷移状態における立体電子的要請の関与を考慮して反応機構を説明し、重水素化を利用してこの機構の正しいことを立証した。またこの考察がジベレリン類での同様の反応にも適用できることを明らかにした。

上記アルコールの立体異性体は、隣接するメチル基の立体配置との組合せで四種類存在の可能性がある。これらの異性体すべてを合成し、各々の立体構造を明らかにした。

化学変換の最後の段階で、Wolff-Kishner 還元で永田変法を行なったところ、孤立二重結合が還元されて ent-kaurane になることが観察された。これについて種々検討を加え、その反応機構を考察した。

最後にクロバナヒキオコシの副成分の一つである trichokaurin から他の副成分である isodocarpin への変換を、極めて効果的に短い工程で完成した。

これにより isodocarpin のすぐ前段階の前駆物質と考えられる化合物や、trichokaurin ならびに isodocarpin 自身にも、容易にトリチウム標識が可能になった。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。